

MOHAMMAD SHAHABUDDIN AHMAD, FARIDA BANO
und RAM PRAKASH SHARMA

Darstellung einiger B-Norcholestan-Derivate

Aus dem Department of Chemistry der Aligarh Muslim University, Aligarh (Indien)

(Eingegangen am 5. Juni 1962)

Die Methanolyse des 5-Hydroxy-3-acetoxy-B-norcholestan-säure-(6)-lactons (VII) führt in normaler Reaktion zu X und nicht zu einem Umlagerungsprodukt, entsprechend III (OH statt OAc), wie von DAUBEN und Mitarbb.^{1, 2)} angegeben. Ähnlich liefert Hydrolyse bzw. Äthanolyse die entsprechenden B-Norcholestan-Derivate VIII bzw. VI.

F. SORM³⁾, F. SORM und H. DYKOVA⁴⁾ sowie W. G. DAUBEN und G. J. FONKEN¹⁾ berichteten über eine neue Reaktionsfolge zur Gewinnung von B-Norcholestan-Derivaten, welche die Umsetzung von 3-Acetoxy-5.6-seco-cholestanon-(5)-säure-(6) (II) mit Benzoylchlorid/Pyridin einschließt. Späterhin zeigten G. A. BOSWELL, W. G. DAUBEN, G. OURISSON und T. RULL²⁾, daß das Reaktionsprodukt ein β -Lacton, nämlich 5-Hydroxy-3-acetoxy-B-norcholestan-säure-(6)-lacton-(5.6) (VII), ist, das bei Pyrolyse ein B-Norcholestan-Derivat (V) liefert. Dieses Verfahren zur Gewinnung von Ring-norsteroiden wurde erfolgreich auch auf die Androstan-⁵⁾ und Pregnan-Reihe⁶⁾ übertragen.

Wir untersuchten eine Angabe von DAUBEN und Mitarbb.^{1, 2)}, wonach die Umsetzung des β -Lactons VII mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol bei Raumtemperatur den 3-Hydroxy-5.6-seco-cholestanon-(5)-säure-(6)-methylester (III, OH statt OAc) liefern soll. Die gleiche Verbindung haben jene Autoren nach ihren Angaben auch durch Behandeln der Seco-säure II mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol, gefolgt von Methylierung des hydrolysierten Produkts, erhalten. Kürzlich berichteten indessen H. R. NACE und E. CAPSTACK JR.⁷⁾, daß sie die Ergebnisse von DAUBEN und Mitarbb.^{1, 2)} nicht zu reproduzieren vermochten. Wir möchten nun unsere Befunde vorlegen, die diese Widersprüche erklären.

Das β -Lacton VII wurde durch Natriumhydrogencarbonat in Methanol in eine feste Verbindung (Schmp. 101°) übergeführt, der wir die Konstitution X des 3.5-Dihydroxy-B-norcholestan-säure-(6)-methylesters zuschreiben. Das Produkt weist im Bereich um 3580/cm eine intensive IR-Absorption (Hydroxylgruppe(n)), ferner eine scharfe Bande bei 1739/cm (Estercarbonylgruppe) auf. Bei der Acetylierung gab X ein Monoacetat (IX), Schmp. 96°, für welches das IR-Spektrum (3560/cm) das Vorliegen einer Hydroxylgruppe anzeigt. Vorsichtige Oxydation von X lieferte den

1) J. Amer. chem. Soc. 78, 4736 [1956].

2) Bull. Soc. chim. France 1958, 1598.

3) Collect. czechoslov. chem. Commun. 12, 436 [1947]; C. A. 43, 3018b [1949].

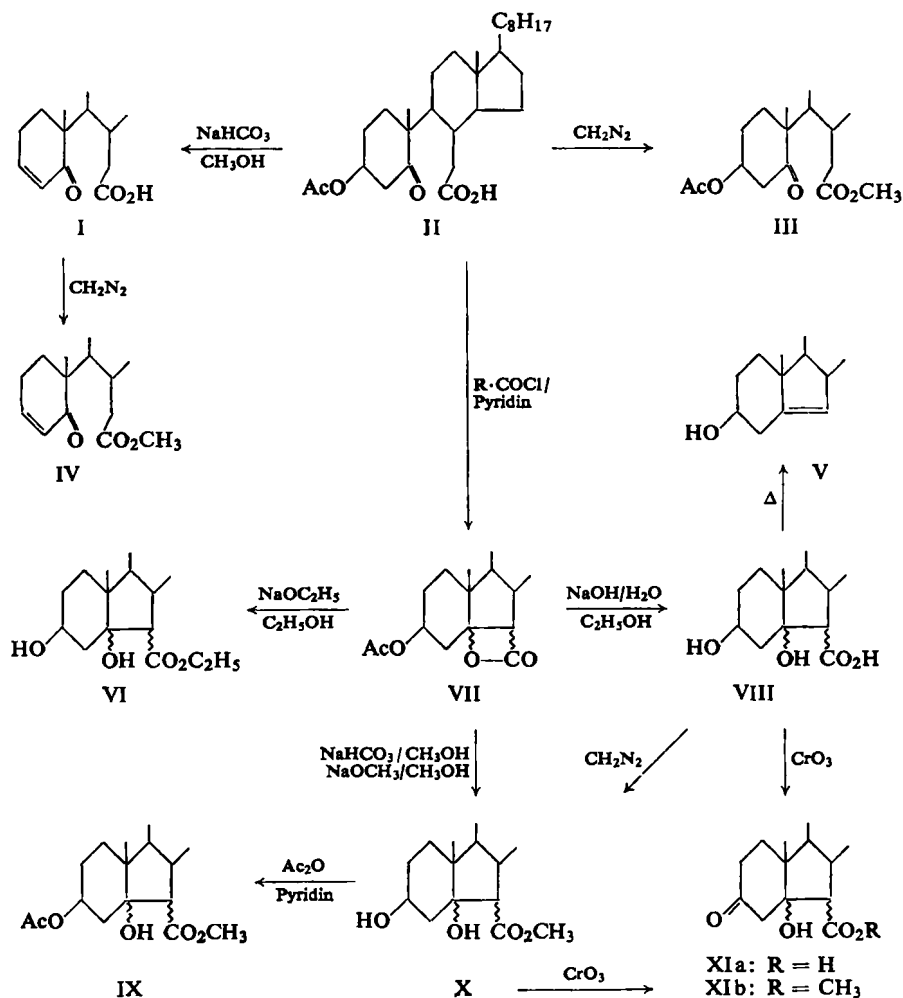
4) Collect. czechoslov. chem. Commun. 13, 407 [1948]; C. A. 43, 1789a [1949].

5) T. RULL und G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France 1958, 1581.

6) M. S. AHMAD und H. R. NACE, unveröffentlicht.

7) J. org. Chemistry 26, 5020 [1961].

5-Hydroxy-B-norcholestanon-(3)-säure-(6)-methylester (XIb) (Hydroxylbande bei 3560, Carbonylbande bei 1705, Estercarbonylbande bei 1735/cm; Eisen(III)-chloridprobe negativ). Die Acetylierungs- und Oxydationsexperimente mit X sichern das



Vorliegen von zwei Hydroxylgruppen, eine leicht oxydierbar und acetylierbar (sekundäres Hydroxyl), während die andere diesen Operationen nicht zugänglich ist (tertiäres Hydroxyl). Die Anwesenheit von 2 Hydroxylgruppen in X legt fest, daß das Methanolyseprodukt von VII ein B-Norcholestan-Derivat ist. Einen bestätigenden Beweis hierfür erhielten wir aus der Pyrolyse der Dihydroxysäure VIII: als β -Hydroxysäure erfuhr sie beim Erhitzen auf 225–230° Decarboxylierung zu einem bekannten B-Norcholesten-Derivat, dem 3-Hydroxy-B-norcholesten-(5) (V). Diese Befunde lassen keinen Zweifel, daß die Solvolysenprodukte des β -Lactons VII B-Norcholestan-Derivate sind.

Das Hydroxy- bzw. Äthylat-Ion öffnen das β -Lacton VII zu den entsprechenden Abkömmlingen VIII bzw. VI. Es war vermutet worden, verschiedene nucleophile Agentien (Hydroxyl-, Methylat- bzw. Äthylat-Ion) könnten sich unterschiedlich gegen das β -Lacton VII verhalten, doch kann aus den Produkten mit Sicherheit geschlossen werden, daß dies nicht der Fall ist. In all diesen Solvolysereaktionen findet Acyl-Sauerstoff-Spaltung des β -Lactons VII statt. Die Produkte der Hydrolyse (VIII) und der Methanolyse (X) wurden in Wechselbeziehung gebracht, was diesen Punkt bestätigt.

Entsprechend der Vorschrift von DAUBEN und FONKEN¹⁾ versuchten wir auch, den 3-Hydroxy-5.6-seco-cholestanon-(5)-säure-(6)-methylester (III, OH statt OAc) herzustellen. Wir erhielten aus II stets das Produkt der Eliminierung, d. h. die 5.6-Seco-cholesten-(3)-on-(5)-säure-(6) (I), die sich zum öligen Methylester IV verestern ließ. Es ist plausibel, als Primärprodukt der Umsetzung der Seco-säure II mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol die Hydroxyverbindung (II, OH statt OAc) anzunehmen, die, als β -Hydroxy-keton (Aldol), in basischem Milieu schnell ein Mol. Wasser verlieren muß unter Bildung der α,β -ungesättigten Verbindung I.

Die Spektraldaten stützen die Konstitution des öligen Methylesters (s. oben) zusätzlich im Sinne von IV: IR-Banden bei 1680 (α,β -ungesättigtes Keton) sowie bei 1733/cm (Estercarbonylgruppe). UV-Maximum (in Äthanol) 230 m μ (log ϵ 4.04).

Wir sind Dr. A. R. KIDWAI, dem Vorstand des Department of Chemistry, für die Bereitstellung von Einrichtungen, der ALIGARH MUSLIM UNIVERSITY für die Gewährung finanzieller Unterstützung zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Infracord, das UV-Spektrum mit dem Beckman-Spektrophotometer DU aufgenommen. In unseren Versuchen verwandten wir Petroläther der Frakt. 40–60°.

3-Acetoxy-5.6-seco-cholestanon-(5)-säure-(6) (II) bereiteten wir durch Chromsäureoxydation von Cholesterylacetat. Schmp. 128–130°, $[\alpha]_D^{20}$: +77.5° (Chlf.); Lit.¹⁾: Schmp. 127 bis 129°, $[\alpha]_D^{20}$: +77.9°.

C₂₉H₄₈O₅ (476.7) Ber. C 73.07 H 10.15 Gef. C 73.32 H 10.42

3-Acetoxy-5.6-seco-cholestanon-(5)-säure-(6)-methylester (III): Durch Umsetzung von II mit überschüss. äther. *Diazomethanlösung*. Schmp. 81–82° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{20}$: +64.5° (Chlf.); Lit.¹⁾: Schmp. 79.2–80.6°, $[\alpha]_D^{20}$: +64.7° (Chlf.).

5-Hydroxy-3-acetoxy-B-norcholestan-säure-(6)-lacton-(5.6) (VII)

a) Der im Eisbad gekühlten Lösung von 2.0 g II in 4 ccm Pyridin setzte man 1 ccm *Benzoylchlorid* zu und beließ das Gemisch 72 Stdn. bei Raumtemperatur. Aufarbeitung, wie bei DAUBEN und Mitarbb. beschrieben, lieferte nach Kristallisation aus Methanol 1.2 g VII mit Schmp. 124–125°, $[\alpha]_D^{25}$: +59.2° (Chlf.); Lit.: Schmp. 124–125°, $[\alpha]_D^{25}$: +59.6° (Chlf.).

C₂₉H₄₆O₄ (458.7) Ber. C 75.94 H 10.11 Gef. C 76.21 H 10.21

Das IR-Spektrum (fest in KBr) zeigte starke Banden bei 1822 (β -Lacton) und 1735/cm (Estercarbonylgruppe).

b) 2.0 g *II*, in 4 ccm Pyridin gelöst, kühlte man und gab unter Schütteln 2 ccm *Acetylchlorid* zu. Nach 72stdg. Stehenlassen der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur lieferte die übliche Aufarbeitung 0.6 g *VII* (Schmp. und Misch-Schmp. 124–125°). Auch das IR-Spektrum stimmte mit dem des nach a) bereiteten Produkts überein.

3.5-Dihydroxy-B-norcholestan-säure-(6)-methylester (X)

a) 0.65 g *VII*, 100 ccm *Methanol* und 500 mg *Natriumhydrogencarbonat* wurden vereinigt und 30 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt. Sodann verdünnte man das Gemisch mit großem Überschuß an Wasser, extrahierte mit Äther und trocknete den Ätherauszug mit wasserfreiem Natriumsulfat. Die Ätherlösung hinterließ ein Öl, das aus Petroläther kristallisierte: Schmp. 100–101°, Ausb. 470 mg, $[\alpha]_D^{25}$: +34.0° (Chlf.).

$C_{28}H_{48}O_4$ (476.7) Ber. C 74.95 H 10.78 Gef. C 74.72 H 10.63

Das IR-Spektrum wies eine breite, starke Absorption bei 3580, ferner eine scharfe Bande bei 1739/cm auf.

b) Zur Lösung von 0.5 g *Natrium* in 100 ccm *Methanol* fügte man 0.5 g *VII*, beließ das Reaktionsgemisch 12 Stdn. bei Raumtemperatur und arbeitete wie üblich auf. Ausb. 230 mg *X* vom Schmp. und Misch-Schmp. 100–101°; das IR-Spektrum stimmte mit dem des nach a) hergestellten Produkts überein.

c) 100 mg *VIII* wurden in der Kälte mit überschüss. äther. *Diazomethanol*lösung versetzt. Nach Zersetzen des Diazomethanüberschusses mit einigen Tropfen Essigsäure lieferte die übliche Aufarbeitung 80 mg *X* mit Schmp. und Misch-Schmp. 100–101° sowie mit den obigen Produkten übereinstimmendem IR-Spektrum.

3.5-Dihydroxy-B-norcholestan-säure-(6)-äthylester (VI): Man löste 0.5 g *Natrium* in 100 ccm *Äthanol*, gab 0.5 g *VII* zu, ließ das Reaktionsgemisch 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und arbeitete wie üblich auf. Das erhaltene Öl kristallisierte in der Kälte aus Petroläther mit Schmp. 102–104°; Ausb. 0.32 g. Eine zweimal umkristallisierte Probe schmolz bei 105–106°.

$C_{29}H_{50}O_4$ (462.7) Ber. C 75.27 H 10.89 Gef. C 75.61 H 11.05

Im IR-Spektrum (Nujol) trat eine starke Absorption bei 3560 sowie eine einzelne scharfe Bande bei 1730/cm auf.

3.5-Dihydroxy-B-norcholestan-säure-(6) (VIII): 0.5 g *VII*, 0.3 g *Natriumhydroxyd* und 30 ccm 50-proz. *Äthanol* wurden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Sodann entfernte man den größten Teil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, verdünnte den Rückstand mit Wasser und säuerte vorsichtig mit verd. Salzsäure an. Nach Extraktion mit Äther wusch man den Ätherauszug säurefrei und trocknete ihn über Natriumsulfat. Er hinterließ eine farblose amorphe Masse, die aus Petroläther/Äther mit Schmp. 182–183° kristallisierte. Ausb. 0.36 g; $[\alpha]_D^{25}$: +95.4° (Chlf.).

$C_{27}H_{46}O_4$ (434.6) Ber. C 74.60 H 10.66 Gef. C 74.27 H 10.32

Das IR-Spektrum (fest in KBr) enthielt eine Bande bei 3600, eine breite Absorption zwischen 3200 und 3400 sowie eine Bande bei 1710/cm.

B-Norcholesterol (V): 0.2 g *VIII* wurden in einem Reagenzglas in ein auf 200° erhitztes Ölbad eingebracht. Unter lebhafter Gasentwicklung stieg die Temperatur auf 230°. Man beließ das Reaktionsgefäß 10 Min. bei dieser Temperatur und ließ auf Raumtemperatur abkühlen, wobei eine hellbraune, glasartige Verbindung entstand. Nach Lösen in Äther und Klären mit Aktivkohle filtrierte man. Das Filtrat lieferte nach Abdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das aus Methanol kristallisierte: Ausb. 85 mg mit Schmp. und Misch-Schmp. 115 bis 116°, $[\alpha]_D^{25}$: –89.6° (Chlf.); Lit.¹⁾: Schmp. 115.5–116.7°, $[\alpha]_D^{25}$: –89.8°.

$C_{26}H_{44}O$ (372.6) Ber. C 83.80 H 11.90 Gef. C 83.62 H 11.73

5-Hydroxy-B-norcholestanon-(3)-säure-(6)-methylester (XIb)

a) 100 mg *X*, gelöst in 50 ccm Aceton und gekühlt im Eisbad, versetzte man unter Schütteln tropfenweise mit *Chromsäurelösung*⁸⁾, bis eine blaßbraune Farbe bestehen blieb. Sodann verdünnte man das Reaktionsgemisch mit einem großen Überschuß an kaltem Wasser, extrahierte mit Äther, wusch den Ätherauszug mit Wasser sowie mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknete ihn mit wasserfreiem Natriumsulfat. Er hinterließ eine farblose amorphe Masse, die aus Petroläther in feinen Nadeln vom Schmp. 194–195° kristallisierte. Ausb. 65 mg.

$C_{28}H_{46}O_4$ (446.6) Ber. C 75.31 H 10.38 Gef. C 75.43 H 10.42

Das IR-Spektrum (fest in KBr) wies intensive Banden bei 3560, 1735 und 1705/cm auf.

b) 50 mg *Carbonsäure XIa* wurden in üblicher Weise mit *Diazomethan* verestert. Ausb. 40 mg *XIb* mit Schmp. und Misch-Schmp. 194–195° sowie identischem IR-Spektrum mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

5-Hydroxy-3-acetoxy-B-norcholestan-säure-(6)-methylester (IX)

a) 100 mg *X* versetzte man mit 0.5 ccm Pyridin sowie 0.5 ccm *Acetanhydrid* und ließ die Mischung bei Raumtemperatur 24 Stdn. stehen. Sodann goß man auf ein Gemisch aus Wasser und zerkleinertem Eis, saugte den gebildeten Niederschlag ab und trocknete ihn an der Luft. Aus Methanol kamen 80 mg *IX* mit Schmp. 96–96.5°, $[\alpha]_D^{25}$: +46.2° (Chlf.).

$C_{30}H_{50}O_5$ (490.7) Ber. C 73.42 H 10.26 Gef. C 73.16 H 10.34

Das IR-Spektrum (fest in KBr) zeigte ausgeprägte Banden bei 3560 und 1735/cm (mit Schulter).

b) 100 mg *VIII* acetylierte man wie oben und veresterte das rohe Acetat ohne weitere Reinigung mit *Diazomethan*. Man erhielt 48 mg *IX* mit Schmp. und Misch-Schmp. 96–97°; auch das IR-Spektrum stimmte mit dem des nach a) bereiteten Produkts überein.

5-Hydroxy-B-norcholestanon-(3)-säure-(6) (XIa): 50 mg *VIII*, gelöst in 30 ccm Aceton, oxydierte man mit *Chromsäurelösung*⁸⁾. Übliche Aufarbeitung ergab 37 mg *XIa* mit Schmp. 186–187°.

$C_{27}H_{44}O_4$ (432.6) Ber. C 74.95 H 10.25 Gef. C 74.71 H 10.32

Das IR-Spektrum (fest in KBr) wies Banden bei 3580, 3400–3250, 1715 und 1710/cm auf.

5,6-Seco-cholesten-(3)-on-(5)-säure-(6)-methylester (IV): 1 g *II* wurde mit 1 g *Natriumhydrogencarbonat* und 100 ccm *Methanol* bei Raumtemperatur 27 Stdn. geschüttelt. Sodann säuerte man das Reaktionsgemisch mit Essigsäure an, verdünnte mit viel überschüss. Wasser und extrahierte mit Äther. Der Ätherauszug lieferte nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat 0.8 g nicht kristallisierbares Öl, das wie üblich methyliert wurde. Der *Methylester IV* kristallisierte nicht; Ausb. 0.7 g.

Das IR-Spektrum (Film) zeigte Banden bei 1680 (α,β -ungesättigtes Keton) und 1733/cm.

UV-Absorptionsmaximum 230 m μ (log ϵ 4.04).

⁸⁾ K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES und B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. [London] 1946, 39.